



(19) Országkód

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03948  
(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 11.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
07/806,989 1991. 12. 13. US

(40) A közzététel napja: 1995. 02. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1999. 03. 29.

(11) Lajstromszám:

215 963 B

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 07 D 211/14

C 07 D 211/22

C 07 D 405/08

C 07 D 409/12

C 07 D 319/18

C 07 D 295/096

A 61 K 31/495

A 61 K 31/445

(72) Feltalálók:

Catt, John D., Southington, Connecticut (US)  
Mattson, Ronald J., Meriden, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York  
(US)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi  
Iroda, Budapest

## (54) Eljárás piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

### KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok, gyógyszerészetileg elfogadható sóik és sztereoizomerjeik, valamint ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoprot, vagy R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése nitrogénatom vagy -CH- csoport,

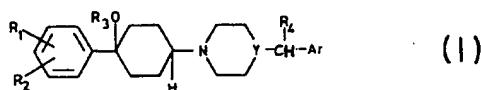
Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

X<sub>p</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

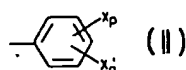
X<sub>q</sub> jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoprot, vagy

X<sub>p</sub> és X<sub>q</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képez, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületeknek szerotonerg, elsősorban szorongást oldó és más pszichotróp hatásai vannak.



(I)



(II)



(a)

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, valamint sztereoizomereik, továbbá ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom,

$R_2$  jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz, vagy

$R_1$  és  $R_2$  együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben  $n$  értéke 1, 2 vagy 3,

$R_3$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

$R_4$  jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

$Y$  jelentése nitrogénatom vagy  $-CH-$  csoport,

Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

$X_p$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

$X_q$  jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz, vagy

$X_p$  és  $X_q$  együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben  $n$  értéke 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületeknek szerotonerg, elsősorban szorongást oldó és más pszichotróp hatásai vannak.

Az US 4,957,921 számú szabadalmi leírás ismerteti az (A) általános képletű piperazinil-ciklohexanol-származékokat – a képletben  $n$  értéke 0–4, Ar és Ar' aril- vagy heterociklusos csoport. Ezek a vegyületek dopaminerg hatásúak, és nemkívánatos mellékhatásokat idéznek elő, így Parkinson-kórt vagy extrapiramidális mellékhatásokat, például merevkórt (katalipsziát). A találmány szerint előállított vegyületek mentesek a dopaminerg hatásoktól, és az ezekkel kapcsolatos mozgási rendellenességektől.

Az US 4,975,445 számú szabadalmi leírás a (B) általános képletnek megfelelő piperazinil-ciklohexanol-származékokat írja le; a képletben  $R_1$  aril- vagy heterociklusos csoport,  $m$  értéke 0–2, és  $n$  értéke 0–4. Ezek a vegyületek aril-piperazin-származékok, míg a találmány szerint előállított vegyületek benzil- vagy heteroaril-metil-piperazin-származékok. Az ismert vegyületek szintén dopaminerg hatásúak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói szervesen vagy szerves savakkal, például kénsavval, foszforsavval, sósavval, hidrogénbromiddal, hidrogén-jodiddal, citromsavval, ecetsavval, benzoésavval, fumársavval, fahéjsavval, mandulasavval, salétromsavval, nyálkasavval, izetionsavval, palmitinsavval, heptánsavval stb. alkotott sók lehetnek.

Az (I) általános képletben az alkoxicsoporthoz előnyösen metoxi- vagy etoxicsoporthoz, az alkilcsoport előnyösen metil- vagy etilcsoport, és az előnyös halogénatom fluoratom. Az (a) általános képletű csoport előnyösen

(b) vagy (c) képletű csoport. Ar előnyösen 2-tienil-, 2-furil- vagy 2-pirrolilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeknek több előnyös csoportja van.

5 Az egyik ilyen előnyös vegyületcsoportban  $R_2$  fluoratom,  $R_1$  és  $R_3$  hidrogénatom, és X hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom, vagy metoxicsoporthoz.

Az előnyös vegyületek egy másik csoportját azok a vegyületek képezik, amelyekben  $R_2$  fluoratom,  $R_1$  és  $R_3$  hidrogénatom, és  $X_p$  és  $X_q$  fluoratom.

10 Egy következő előnyös csoportja a vegyületeknek az, amelyben  $R_1$  és  $R_2$   $-O-CH_2-O-$  hidat képeznek, és az  $X_p$  és  $X_q$  csoportok közül legalább az egyik fluoratom vagy metoxicsoporthoz.

15 Előnyös csoportot képeznek még azok a vegyületek, amelyek képletében  $R_1$  és  $R_2$   $-OCH_2O-$  hidat képeznek,  $R_3=C_1$  és  $X_p$  és  $X_q$  fluoratom.

Két igen előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében:

20 a)  $R_1$  és  $R_2$   $-OCH_2O-$  hidat képeznek, és  $X_q$  fluoratom vagy metoxicsoporthoz; vagy

b)  $R_1$  és  $R_2$  fluoratom vagy trifluor-metil-csoport, és az  $X_p$  és  $X_q$  csoportok közül legalább az egyik fluoratom.

25 Előnyös (I) általános képletű vegyületek például a következők:

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;

Z-1-(4-metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;

30 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(4-metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;

35 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexil]-4-benzil-piperazin;

Z-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;

40 E-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

45 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-metil-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-nitro-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

50 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;

55 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-diklór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

60 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,3-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-jód-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[(1,3-benzodioxo-4-il)-metil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-[(4-trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-[(4-trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-3-metoxi-benzil-piperidin;  
 Z-1-[4-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin-fumarát;  
 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[(2,5-difluor-benzil)-piperidin-fumarát];  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-bróm-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(difenil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(1-fenil-etil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;  
 Z-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperazin;  
 Z-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[(3-metoxi-benzil)-piperazin; és hasonló.

A dózist és a dózis beadásának módját ugyan minden esetben pontosan be kell állítani, a hivatalos megítélésre támaszkodva, tekintetbe véve a beteg korát, tömegét és állapotát, a beadás módját és a betegség jellegét, valamint súlyosságát, de a napi dózis általában körülbelül 0,01–10 mg/kg, előnyösen 0,1–2 mg/kg parenterálisan beadva, és körülbelül 1–50 mg/kg orálisan beadva. Bizonyos esetekben kielégítő terápiás hatás érhető el kisebb dózissal is, míg más esetekben nagyobb dózisokra van szükség. A rendszeres beadás vonatkozik az orális, rektális, orron át, bőrön át történő és a parenterális (intramuszkuláris, intravénás és szubku-

tán) beadási módokra. Általában azt tapasztaljuk, hogy ha a vegyületet orálisan adjuk be, akkor nagyobb mennyiségű hatóanyagra van szükség azonos hatás eléréséhez, mint parenterális beadás esetében. A klinikai gyakorlatnak megfelelően a találmány szerinti vegyületeket előnyösen olyan koncentrációszerint adjuk be, ami hatásos szorongásoldást eredményez, káros és kellenetlen mellékhatások nélkül.

A találmány szerinti vegyületeket szorongást oldó célokra beadhatjuk mint egyedi gyógyszereket, vagy más gyógyszerekkel keverve. A vegyületeket gyógyászati célokra általában gyógyszerkészítmények alakjában adjuk be. Ezek a készítmények tartalmazzák egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója szorongást oldó mennyiségét, és egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót. Előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek egy egységdózisban körülbelül 1–500 mg hatóanyagot tartalmaznak, és amelyeket hagyományos módon mint tablettákat, pasztillákat, kapszulákat, porokat, vizes vagy olajos szuszpenziókat, szirupokat, elixíreket és vizes oldatokat állítunk elő.

A találmány szerinti vegyületek a fenti dózisokban használhatók migrén profilaktikus kezelésére (vagyis migrénes fejfájás megelőzésére) is. Az alkalmazott gyógyszerkészítmény jellege természetesen függ a beadás kívánt módjától. Az orális készítmények lehetnek például tabletták vagy kapszulák formájában, és tartalmazhatnak szokásos kötőanyagokat, például keményítőt és nedvesítőszerkeket, például nátrium-lauril-szulfátot. Az (I) általános képletű vegyületeknek a szokásos gyógyszerészeti vívőanyagokkal készített oldatait vagy szuszpenzióit használjuk parenterális készítményekhez, így intravénás injekciókhoz alkalmas vizes oldatokhoz, vagy intramuszkuláris injekciókhoz használható olajos szuszpenziókhoz.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állítjuk elő.

1) eljárás – a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(1. és 2. példa)

Az 1) eljárást az (A) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint a (IIa) köztitermékeket állítjuk elő, úgy, hogy ciklohexán-1,4-dion-monoetilén-ketált 4-aril-metil-piperidinnel vagy 1-aril-metil-piperazinnal reagáltatunk redukció alkilezőkörülmények között, így titán-izopropoxid/ $\text{NaBH}_4$ , nátrium-ciano-bór-hidrid, nátrium-triacetoxi-bór-hidrid és hasonló jelenlétében. Az így kapott ketálokat savas körülmények között, így acetonsav, tetrahidrofurán/sósav, acetonsav, tetrahidrofurán/sósav, dioxán/sósav és hasonló jelenlétében használtuk. A szakemberek által ismert más módszerek is használhatók.

2) eljárás – a (IIb) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(3., 4. és 7–10. példa)

A 2) eljárást a (B) reakcióvázlat szemlélteti.

Amint az a reakcióvázlatról látható, a (IIb) köztitermékeket állítjuk elő. Ciklohexán-1,4-dion-monoetilén-ketált fémorganikus reagensekkel, így Grignard-reagensekkel vagy aril-lítium-reagensekkel reagáltatva, a

(IIIb) 4-aril-4-hidroxi-ciklohexanon-ketálokat kapjuk. Ezeket a reakciókat általában oldószerekben, így tetrahidrofuranban, dietil-éterben, dimetoxi-etánban, dioxánban, etiléneglikol-dimetil-éterben és hasonlóknban,  $-80$  és  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük. A ketálokat savas katalizissal hasítva kapjuk a (IIb) általános képletű 4-aril-4-hidroxi-ciklohexanonokat. A hidrolízishez megfelelő savak – korlátozó jelleg nélkül – a sósav, kénsav, foszforsav, *para*-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, benzoésav és hasonlóak.

3) eljárás – a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(5. és 6. példa)

A 3) eljárást a (C) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint a Z-1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokat állítjuk elő. A 2) eljárás szerint előállított (IIb) általános képletű 4-aril-4-hidroxi-ciklohexanonokat redukzív úton kapcsoljuk monovédett piperazinnal, így benzil-oxi-karbonil-piperazinnal, az 1) eljárásban ismertetett szokásos körülmények között, s így kapjuk a védett Z-1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokat. A piperazinhoz megfelelő más védőcsoportok – korlátozás nélkül – a metil-karbamát-, etil-karbamát-, *terc*-butil-karbamát-, acetyl-, formil-, propionil-, metánszulfonil-, *p*-toluolszulfonil-, benzil-, megfelelően szubsztituált benzil-csoport és hasonlóak. Az 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokat általában mint a diasztereomerek keverékét kapjuk, amely a szakember által ismert módszerekkel szétválasztható. Ezek a módszerek – korlátozó jelleg nélkül – az átkristályosítás vagy kromatográfiás szétválasztás, a szokásos abszorbenseket, így kovasavagél, alumínium-oxidot és hasonlókat használva. A védett Z-1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolok védőcsoportjait a szakember által ismert, szokásos eljárásokkal eltávolítjuk. Ezek az eljárások – korlátozó jelleg nélkül – a katalitikus redukció, oldatban végzett fémes redukció, kémiai redukció, bázisos hidrolízis, savas hidrolízis, savas hasítás, kémiai eltávolítás és hasonlóak.

4) eljárás – a (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása (Y jelentése  $-\text{CH}-$  csoport)

(11–13. példa)

A 4) eljárást a (D) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint szubsztituált aril-metil-piperidineket állítunk elő. Piridin-4-aldehidet vagy 4-ciano-piridint reagáltatunk megfelelő fémorganikus reagensekkel, így Grignard-reagensekkel, aril-lítium-reagensekkel és hasonlókkal, így a (D) reakcióvázlaton látható alkohol és keton köztitermékeket kapjuk. Ezeket a fémorganikus reakciókat általában a 2) eljárásban leírtak szerint végezzük el. Az alkohol vagy keton köztitermékeket a szubsztituált aril-metil-piridinné redukáljuk a szakember által ismert körülmények között. Ezekhez a katalitikus redukciókhoz katalizátorokat, például palládium/szén katalizátort és hasonlókat használunk, valamint hidrogénforrásokat, így hidrogéngázt, ammónium-formiátot vagy hidrazint, és hasonlókat. A piridin további redukciója, amit általában savas körülmények között végzünk, katalizátor, így platina-oxid és hasonlóak alkalmazásával, adja a szükséges szubsztituált aril-metil-piperidineket.

5) eljárás – a (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása (Y jelentése nitrogénatom)

(14. példa)

Az 5) eljárást az (E) reakcióvázlat szemlélteti.

5 A reakcióvázlaton a szubsztituált aril-metil-piperazinok előállítása van feltüntetve. Egy megfelelően szubsztituált aril-aldehidet redukzív úton kapcsolunk piperazinnal vagy mono-védett piperazinnal, így benzil-oxi-karbonil-piperazinnal, a 3) eljárásban ismertetett szokásos körülmények között, így kapjuk a szubsztituált aril-metil-piperazinokat. Más megfelelő védőcsoportokat a piperazinhoz a 3) eljárásban ismertetünk. A védett aril-metil-piperazinok védőcsoportjait a 3) eljárásban leírt szokásos módszerekkel távolítjuk el. A piperazinok alkilezésére megfelelően szubsztituált aril-metil-halogenideket is használhatunk; a c) eljárásban részletesebben ismertetett standard körülmények között.

a) eljárás

(15–18. és 20. példa)

20 Az a) eljárást az (F) reakcióvázlat szemlélteti. A reakcióvázlaton a szükséges (Ia) általános képletű 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperidil)-ciklohexanolok és 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolok előállítása látható, fémorganikus reagenseknek, így aril-Grignard-reagenseknek aril-lítium-reagenseknek vagy hasonlóknak a 4-(4-aril-metil-1-piperidil)-ciklohexanolokhoz vagy a 4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokhoz való hozzáadásával. A reakciót inert oldószerben, így tetrahidrofuranban, dietil-éterben, dimetoxi-etánban, dietiléneglikol-dimetil-éterben és hasonlóknban végezhetjük,  $-100$  és  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten. A szükséges vegyületeket általában diasztereomer keverékek alakjában kapjuk, amelyek a c) eljárás szerint szétválaszthatók.

b) eljárás

(19. példa)

40 A b) eljárást a (G) reakcióvázlat szemlélteti, amelyen az 1-(4-aril-4-alkoxi-1-ciklohexil)-4-(aril-metil)-piperidinek és 1-(4-aril-4-alkoxi-1-ciklohexil)-4-(aril-metil)-piperazinok előállítását mutatjuk be. A reakcióvázlat szerint a (IIc) általános képletű 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperidil)-ciklohexanolokat és az 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat reagáltatjuk egy alkilezőszerrel és egy megfelelő bázissal, megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuranban, dietil-éterben, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban, dioxánban, dimetoxi-etánban, etiléneglikol-dimetil-éterben vagy hasonlóknban, így kapjuk az előállítani kívánt (Ib) általános képletű vegyületeket. A reakcióhoz megfelelő bázisok – korlátozó jelleg nélkül – a nátrium-hidrid, kálium-hidrid, kalcium-hidrid, lítium-hidrid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, butil-lítium, metil-lítium, fenil-lítium és hasonlóak.

55 A használható alkilezőszerek – korlátozó jelleg nélkül – a metil-jodid, etil-jodid, dimetil-szulfát, dietil-szulfát, propil-jodid, propil-bromid, metil-trifluor-metánszulfonát, etil-trifluor-metánszulfonát, metil-trifluor-acetát, etil-trifluor-acetát és hasonlóak. A szakember által ismert más módszerek is használhatók.

60

## c) eljárás

(21–27. példa)

A c) eljárást a (H) reakcióvázlat szemlélteti, amelyen az (Ia) általános képletű 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolok (Y=nitrogénatom) előállítását mutatjuk be a (IId) általános képletű 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokból. Az 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolok a szakember által ismert standard körülmények között alkilezhetők, így aril-metil-halogenideket, aril-metil-*para*-toluolszulfonátokat, aril-metil-metánszulfonátokat és hasonlókat használva, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, inert oldószerben, így acetonnitrilben, tetrahidrofuranban, dimetoxi-etánban, dioxánban, acetonban, diklór-etánban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban és hasonlóknál. Bázisként használhatunk nátrium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, trietil-amint, tripropil-amint, tributil-amint, piridint és hasonlókat is. A (IId) általános képletű 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokat alávethetjük redukatív alkilezésnek is aril-aldehidekkel, nátrium-cianobór-hidridet, nátrium-triacetoxi-bór-hidridet, lítium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidrid/titán-izopropoxidot vagy hasonló redukálószereket használva, így kapjuk az (Ia) általános képletű 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat. Az 1-aril-4-[4-(1-aril-1-alkil)-piperazinil]-ciklohexanolok előállításához az aril-aldehidek helyett aril-ke-tonokat használhatunk.

Az (Ia) általános képletű 1-aril-4-(4-aril-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat úgy is előállíthatjuk a (IId) általános képletű 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolokból, hogy először egy aril-karboxamidot állítunk elő, és ezt redukáljuk, így kapjuk az (Ia) általános képletű vegyületeket. Az amidokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy aril-halogenidet 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanollal reagáltatunk megfelelő bázis, így trietil-amin, tripropil-amin, tributil-amin, piridin, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy hasonló jelenlétében. A reakcióhoz megfelelő oldószerek a tetrahidrofuran, dimetoxi-etán, benzol, toluol, xilol, acetonnitril, aceton, dioxán, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid és hasonló. A reakciót tipikusan 30–120 °C hőmérsékleten végezzük. Az aril-karboxamidokat előállíthatjuk úgy is, hogy egy aril-karbonsavat kondenzálószerrel, így karbonil-diimidazollal, majd egy (IId) általános képletű 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanollal reagáltatunk. Az aril-karboxamidokat még úgy is előállíthatjuk, hogy egy 1-aril-4-piperazinil-ciklohexanolt egy aril-karbonsav-észterrel reagáltatunk megfelelő oldószerben, így acetonnitrilben, acetonban, dioxánban, tetrahidrofuranban, dimetoxi-etánban, benzolban, toluolban, xilolban, diklór-etánban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban és hasonlóknál, 25–150 °C hőmérsékleten. A köztitermék aril-karboxamidokat például lítium-alumínium-hidrid-, diizobutil-alumínium-hidrid-, diborán-, nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid-reagenssekkel vagy hasonlókkal redukálhatjuk, megfelelő oldószerben, így tetrahid-

rofuranban, dimetoxi-etánban, dietil-éterben, dioxánban, benzolban, toluolban, xilolban, dietilenglikol-dimetil-éterben és hasonlóknál. A redukciót 0–120 °C hőmérsékleten végezhetjük. Az amidok előállítására és redukálására a szakember által ismert más módszerek is használhatók.

## d) eljárás

A d) eljárás szerint (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő (IIb) és (IV) általános képletű vegyületek redukatív körülmények között végzett reagáltatásával. A reakció részleteit a 38–49. példa szemlélteti.

A találmány tárgyát képező vegyületek előállítási eljárásai és biológiai hatásai az alábbi példákban könnyebben megérthetők. A példák a találmányt illusztrálják, de nem korlátozzák. A példákban az olvadáspontokat korrekció nélkül adjuk meg. Amennyiben másképpen nem jelezzük, valamennyi megadott százalék tömeg%, a ké-szitmény teljes tömegére számítva.

## A. A (II) és (IV) általános képletű köztitermék-vegyületek előállítása

A fentiekben használt szintetikus köztitermékek előállítási eljárásaira adunk példákat a következőkben. A legtöbb kiindulási anyag és bizonyos köztitermékek a kereskedelembe kaphatók, vagy a szintézisükre szolgáló eljárások a kémiai szakirodalomban könnyen megtalálhatók, amelyeket a szerves kémiai szintézisekben jártas szakember teljes mértékben hasznosíthat.

## 1. példa

## 30 4-[4-(Benzil)-1-piperidin]-ciklohexanon

(IIa; Y=CH)

8,76 g (50 mmol) 4-benzil-piperidin és 7,31 g (50 mmol) 1,4-diklohexán-dion-monoetilén-ketál keverékéhez 16,5 ml titán(IV)-izopropoxidot adunk, és a keveréket enyhén melegítjük. A reakciókeveréket 18 órán át keverjük, majd a sárga olajat 100 ml etanollal hígítjuk és 2 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, majd 10 ml vizet adunk hozzá, így a titán(IV)-oxid kiválik. A keveréket megsűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 15,87 g (100%) nyers ketál köztiterméket kapunk mint sárgásbarna, szilárd anyagot. Ezt a köztiterméket 75 ml tetrahidrofuran és 75 ml 50%-os kénsav keverékében 20 órán át keverjük. A savat 50%-os nátrium-hidroxiddal és nátrium-karbonáttal jeges fürdőben hűtve semlegesítjük. A ketonterméket éterral extraháljuk, és az extraktumot vákuumban bepároljuk. Az így kapott sárga olajat golyós hűtővel desztilláljuk, így szintelen olajat kapunk, ami állás közben megszilárdul. A termék 50 8,30 g (61,3%) keton, szintelen kristályok alakjában.

## 2. példa

## 4-[4-(Benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanon

(IIa; Y=N)

55 35,2 g (200 mmol) 1-benzil-piperazin és 31,2 g (200 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál keverékéhez 74 ml titán(IV)-izopropoxidot adunk, és az elegyet keverjük, amíg az IR-spektrumban ketonabszorpciót már nem észlelünk. A sárga olajat 200 ml etanollal hígítjuk, és 7,6 g (200 mmol) nátrium-bór-

hidridet adunk hozzá. Az elegyet 16 órán át keverjük és 37 ml vizet adunk hozzá, ekkor a titán(IV)-oxid kiválik. A keveréket megsűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot éterben feloldjuk, és az oldatot 1n sósavval mossuk. A savas mosófolyadékot kálium-karbonáttal meglúgosítjuk, és a lúgos keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 56,5 g ketáterméket kapunk, amit 300 ml tetrahidrofuran és 300 ml 50%-os kénsav keverékében 2 órán át keverünk. Az oldatot 500 ml vízzel hígítjuk, és kálium-karbonáttal elővigyázatosan meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az extraktumot vákuumban bepároljuk, a maradékot izopropil-éterből átkristályosítjuk, így 41 g (71%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 83–85 °C.

### 3. példa

#### 8-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1,4-dioxo-spiro[4,5]dekán-8-ol (IIIb)

31,2 g (0,2 mol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál 100 ml vízmentes tetrahidrofuranal készített oldatát –60 °C-on 7,2 g (0,3 mol) fémmagnéziumból és 60,3 g (0,3 mol) 5-bróm-1,3-benzodioxolból készített Grignard-reagens oldathoz adjuk. A keveréket hagyjuk 25 °C-ra melegedni, majd a reakciót telített ammónium-kloriddal leállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot izopropil-éterből kristályosítjuk, így 47,5 g (85%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 103–104 °C.

### 4. példa

#### 4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanon (IIb)

5 g (18 mmol) 8-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dioxo-spiro[4,5]dekán-8-ol (IIIb) 75 ml acetonnal készített oldatát, 1 ml 12n sósavat és 50 ml vizet 2 órán át keverünk. A keveréket még 50 ml vízzel hígítjuk, és a szilárd terméket kiszűrjük, a kitermelés 4,0 g (95%), olvadáspontja 166–168 °C.

### 5. példa

#### Benzil-Z-4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát (IIc)

5,65 g (25,7 mmol) benzil-1-piperazin-karboxilát, 17 ml (50 mmol) titán(IV)-izopropoxid és 6,0 g (25,7 mmol) 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanon keverékét 18 órán át keverjük. Ezután a reakciókeveréket 50 ml etanolban feloldjuk, és 1,0 g (25,7 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyet 16 órán át keverjük, majd 6 ml 15%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A keveréket megsűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1n sósavval meg-savanyítjuk. Így szilárd terméket kapunk, amit kiszűrünk, és vízben szuszpendálunk. A szuszpenziót nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk,

és vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-éterből kristályosítva 2,4 g (22%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 122–124 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{30}N_2O_5 \times 0,5 H_2O$  képletre:

5 számított: C 67,10, H 6,99, N 6,26%,  
talált: C 67,18, H 6,8, N 6,26%.

### 6. példa

#### Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol (IId)

0,44 g (1 mmol) benzil-Z-4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát és 0,1 g 10%-os palládium/szén keverékét 1 órán át hidrogénez-zük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-acetáttal kristályosítva 0,30 g (93,5%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 198–199 °C.

Elemi összetétel a  $C_{17}H_{24}N_2O_3$  képletre:

20 számított: C 65,16 H 8,05 N 8,94%,  
talált: 65,27 7,69 8,83%.

### 7. példa

#### 8-(4-Fluor-fenil)-1,4-dioxo-spiro[4,5]dekán-8-ol

25 Ezt a vegyületet 6,24 g (40 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketálból és 60 mmol 4-fluor-fenil-magnézium-bromidból a 3. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket hexánból kristályosítjuk, így 8,9 g (88%) terméket kapunk.

### 8. példa

#### 8-[4-(Trifluor-metil)-fenil]-1,4-dioxo-spiro[4,5]dekán-8-ol

35 Ezt a vegyületet 10,9 g (70 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketálból és 25,0 g (110 mmol) 4-bróm-benzo-trifluoridból és 2,7 g (110 mmol) magnéziumból készített Grignard-reagensből a 3. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket petroléterből kristályosítva 20 g (94,8%) terméket kapunk.

40 Elemi összetétel a  $C_{15}H_{17}F_3O_3$  képletre:

számított: C 59,60 H 5,67%,  
talált: 59,77 5,62%.

### 9. példa

#### 4-(4-Fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanon

45 Ezt a vegyületet 2,5 g (10 mmol) 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxo-spiro[4,5]dekán-8-ol-ból a 4. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-éterből kristályosítjuk, így 2,0 g (95%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 118–119 °C.

Elemi összetétel a  $C_{12}H_{13}FO_2$  képletre:

számított: C 69,22 H 6,30%,  
talált: 69,32 6,34%.

### 10. példa

#### 4-[4-(Trifluor-metil)-fenil]-4-hidroxi-ciklohexanon

55 Ezt a vegyületet 10 g (33 mmol) 8-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,4-dioxo-spiro/dekán-8-ol-ból a 4. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-éterből kristályosítjuk, így 7,5 g (90,4%) terméket kapunk.

Elemi összetétel a  $C_{13}H_{13}F_3O_2$  képletre:  
 számított: C 60,47 H 5,71%,  
 talált: 60,63 4,99%.

#### 11. példa

##### 4-(3-Metoxi-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

###### 1. művelet

4-ciano-piridin tetrahydrofurános oldatát Grignard-reagenshez adjuk, amit 37,4 g (200 mmol) 3-bróm-anizolból és 4,8 g (200 mmol) magnéziumból készítünk 400 ml tetrahydrofuránban,  $-78^\circ\text{C}$ -on. Az oldatot hagyjuk  $25^\circ\text{C}$ -ra melegedni, majd ammónium-klorid-oldattal a reakciót leállítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel és 3n sósavval mossuk. A savas mosófolyadékot 0,5 órán át keverjük, és 50%-os nátrium-hidroxiddal semlegesítjük. A lúgos keveréket éterral extraháljuk, az extraktumokat szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot hexánból kristályosítva 27 g (63,3%) 4-(3-metoxi-benzil)-piridint kapunk.

###### 2. művelet

27 g (127 mmol) 4-(3-metoxi-benzil)-piridin és 7 g 10%-os palládium/szén keverékéhez 250 ml ecetsavban 25 g ammónium-formiátot adunk. A keveréket visszafolyató hűtővel 0,5 órán át melegítjük. Ezután a keveréket lehűtjük, és azonos térfogatú metiléndikloriddal hígítjuk. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd a keveréket éterral extraháljuk. Az extraktumokat szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 25 g (98,8%) nyers 4-(3-metoxi-benzil)-piridint kapunk, amit tisztítás nélkül használunk a következő műveletben.

###### 3. művelet

25 g (126 mmol) 4-(3-metoxi-benzil)-piridin és 2,4 g platina(IV)-oxid keverékét 250 ml ecetsavban 2 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterral extraháljuk, és az extraktumokat szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban desztillálva 22,6 g (87,6%) 4-(3-metoxi-benzil)-piperidint kapunk olaj alakjában. A termék egy mintáját készítjük el éterben, olvadáspontja  $146-147^\circ\text{C}$ .

Elemi összetétel a  $C_{13}H_{13}NO \times HCl$  képletre:  
 számított: C 64,59 H 8,34 N 5,80%,  
 talált: 64,38 8,34 5,66%.

#### 12. példa

##### 4-(2,5-Difluor-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

###### 1. művelet

23,3 ml (155 mmol) pentametil-dietilén-triamin 250 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához  $-70^\circ\text{C}$ -on 70 ml butil-lítium-oldatot (2,22 M oldat, 155 mmol) adunk. Az oldatot 5 percig keverjük, majd  $-70^\circ\text{C}$ -on tetrahydrofuránban 17,7 g (155 mmol) 1,4-difluor-benzolt adunk hozzá. Az oldatot 2 órán át keverjük, ez alatt az idő alatt  $-75^\circ\text{C}$ -ra lehűtjük, és ezen a hőmérsékleten 15,6 g (150 mmol) 4-ciano-piridint adunk hozzá tetrahydrofuránban. A reakciókeveréket lassan hagyjuk

$25^\circ\text{C}$ -ra melegedni, majd a reakciót ammónium-klorid-oldattal leállítjuk. A keveréket éterral hígítjuk, és a szerves fázist elkülönítjük. A szerves fázist vízzel és 3n sósavval mossuk, a savas mosófolyadékot 2 órán át keverjük, majd nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterral extraháljuk, és az éteres oldatot vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot kvasavagélén kromatografáljuk, etil-acetát/hexán 20:1 arányú keverékével eluálva. Így 16,9 g (51,5%) 4-(2,5-difluor-benzil)-piridint kapunk.

###### 2. művelet

7,3 g (33,3 mmol) 4-(2,5-difluor-benzil)-piridin és 10%-os palládium/szén keverékét 50 ml trifluor-ecetsavban 24 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban koncentrálnak. A maradékot vízben feloldjuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterral extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers 4-(2,5-difluor-benzil)-piridint tisztítás nélkül használjuk a következő művelethez.

###### 3. művelet

A 2. műveletből származó 4-(2,5-difluor-benzil)-piridin és platina(IV)-oxid (0,5 g) keverékét 100 ml ecetsavban 3 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot éterral extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepároljuk. A nyers olajat vákuumban desztilláljuk, így 5,1 g (72,9%) terméket kapunk, amelynek forráspontja  $110^\circ\text{C}$ . A termék egy hidroklorid mintáját készítjük el éterben, olvadáspontja  $146-147^\circ\text{C}$ .

Elemi összetétel a  $C_{12}H_{15}F_2N \times HCl$  képletre:  
 számított: C 58,19 H 6,52 N 5,66%,  
 talált: 58,14 6,56 5,59%.

#### 13. példa

##### 4-(2-Fluor-5-metoxi-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

###### 1. művelet

15 ml pentametil-dietilén-triamin és 12,61 g (0,1 mol) 4-fluor-anizol 150 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához  $-70^\circ\text{C}$ -on lassan 47,5 ml 2,22M butil-lítium-oldatot (105,6 mmol) adunk. Az oldatot 2 órán át  $-75^\circ\text{C}$ -on keverjük, és ezen a hőmérsékleten tetrahydrofuránban oldott 9,55 ml (0,1 mol) piridin-4-aldehidet adunk hozzá. A reakciókeveréket lassan hagyjuk  $25^\circ\text{C}$ -ra melegedni, majd a reakciót ammónium-klorid-oldattal leállítjuk. A keveréket etil-acetáttal hígítjuk, a szerves fázist elkülönítjük, és vízzel és 3n sósavval mossuk. A savas mosófolyadékot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és éterral extraháljuk. Az éteres oldatot vákuumban bepároljuk, a nyersanyagot 80%-os etanolból átkristályosítjuk, így kapjuk a (2-fluor-5-metoxi-fenil)-4-piridil-metanolt mint fehér port, a kitermelés 12,22 g + 3,12 g a második kitermelésből, összesen 65,8%.

###### 2. művelet

(2-fluor-5-metoxi-fenil)-4-piridil-metanol és 10%-os palládium/szén keverékét trifluor-ecetsavban a 12.

példa 2. műveletében leírtak szerint hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepároljuk. A nyers 4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-piridint tisztítás nélkül használjuk a következő műveletben.

### 3. művelet

7,7 g (35,5 mmol) 4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-piridin és 0,7 g platina(IV)-oxid keverékét 75 ml ecetsavban 3 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az ecetsavat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, az extraktumokat szárítjuk, és vákuumban koncentrálnuk. A maradékot vákuumban desztillálva 6 g (75,9%) terméket kapunk.

### 14. példa

4-(2-Fluor-5-metoxi-benzil)-piperazin (IV általános képlet)

5,0 g (33 mmol) 2-formil-4-metoxi-fluor-benzol [J. Organic Chem. 53 (14), 3145 (1988)], 25,88 g (0,3 mol) piperazin és 3,08 g (50 mmol) nátrium-cianobór-hidrid 400 ml etanollal készített oldatát 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután az etanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben feloldjuk. A nyersterméket a vizes keverékből metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumokat vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1n sósavban feloldjuk. A savas oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk, és az extraktumot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos vizes oldatból a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumokat vákuumban koncentrálnuk, így halványsárga olaj alakjában kapjuk a terméket, a kitermelés 3,63 g (50%).

### B. Az (I) általános képletű vegyületek előállítás

### 15. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol

2,5 g (9,23 mmol) 4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanon 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát 0,50 g (20,5 mmol) fémmagnéziumból és 2,84 g (14,1 mmol) 5-bróm-1,3-benzodioxolból 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készített Grignard-reagenshez adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a reakciót telített ammónium-klorid-oldattal leállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat sóoldattal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 20% etil-acetátot tartalmazó ciklohexánból kétszer átkristályosítjuk, és vákuumban szárítjuk. Fehér pelyhes kristályok alakjában 1,25 g (34,5%) terméket kapunk, olvadáspontja 187–190,5 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{31}NO_3$  képletre:  
számított: C 76,30 H 7,94 N 3,56%,  
talált: 76,30 8,11 3,76%.

### 16. példa

Z-1-(4-Metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol

A vegyületet Grignard-reakcióval 10 mmol 4-metoxi-fenil-magnézium-bromidból és 5,9 mmol 4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonlóan állítjuk elő. A nyersterméket 10% etil-acetátot tartalmazó ciklohexánból kétszer átkristályosítjuk, így fehér kristályos lemezeket kapunk. A kitermelés 0,50 g (22%), az olvadáspont 177–179 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{33}NO_2$  képletre:  
számított: C 79,11 H 8,77 N 3,69%,  
talált: 79,41 8,82 3,64%.

### 17. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Grignard-reakcióval állítjuk elő 1,3-benzodioxol-5-il-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonló módon. A nyersterméket izopropil-acetáttal átkristályosítjuk, így 22%-os kitermeléssel kapjuk a terméket, amelynek olvadáspontja: 167–168 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{30}N_2O_3$  képletre:  
számított: C 73,07 H 7,67 N 7,11%,  
talált: 73,05 7,67 7,09%.

### 18. példa

Z-1-(4-Metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Grignard-reakcióval állítjuk elő 4-metoxi-fenil-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonló módon. A nyersterméket izopropil-acetáttal átkristályosítjuk, így 50%-os kitermeléssel kapjuk a terméket, olvadáspontja 179–180 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{32}N_2O_2$  képletre:  
számított: C 75,76 H 8,48 N 7,37%,  
talált: 75,79 8,65 7,35%.

### 19. példa

Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexil]-4-benzil-piperazin

1,0 g (2,5 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanon 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,1 g (2,5 mmol) nátrium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 5 °C-ra lehűtjük, 0,36 g (2,5 mmol) jódmetánt adunk hozzá, és az elegyet 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 25 ml vízzel hígítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropanollal eldörzsölve az oldhatatlan kvaterner melléktermékeket eltávolítjuk. Az izopropanolt vákuumban ledesztilláljuk, a kiindulási anyagot is eltávolítjuk, éterrel eldörzsölve a terméket, és az éteres szűrletet kovasavgélen kromatografáljuk metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékével eluálva. Így 50 mg (5%) terméket kapunk, olvadáspontja 108–109 °C.



Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,5 H_2O$  képletre:  
számított: C 71,91 H 7,97 N 6,71%,  
talált: 71,71 7,50 6,62%.

#### 20. példa

*Z-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol és  
E-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezeket a vegyületeket Grignard-reakcióval állítjuk elő 1,4-benzodioxán-6-il-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a 15. példában leírtakhoz hasonló módon. A nyersterméket dietil-éterből kristályosítva kapjuk a Z-izomert 24%-os kitermeléssel, olvadáspontja 178–179 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,05 H_2O$  képletre:  
számított: C 73,34 H 7,91 N 6,85%,  
talált: 73,04 7,91 7,25%.

Az E-izomert a fenti vegyület anyalúgijából izoláljuk kovasavgélen végzett flash kromatográfiával, az eluálást metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékével végezve. Az E-izomert 3,4%-os kitermeléssel kapjuk, olvadáspontja 126–128 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,05 H_2O$  képletre:  
számított: C 73,34 H 7,91 N 6,85%,  
talált: 72,90 7,91 7,25%.

#### 21. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

0,24 g (1,5 mmol) 3-metoxi-benzil-klorid, 0,45 g (1,5 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol és feleslegben vett kálium-karbonát keverékét 20 ml acetonitrilben visszafolyató hűtő alkalmazásával 72 órán át melegítjük. Az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük, az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot izopropil-acetátból kristályosítjuk. Így 0,38 g (60,3%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 166–167 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_4$  képletre:  
számított: C 70,73 H 7,60 N 6,60%,  
talált: 70,58 7,47 6,51%.

#### 22. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3-fluor-benzil-kloridból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 74,1%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 159–160 °C. Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \times 0,2 H_2O$  képletre:  
számított: C 69,28 H 7,13 N 6,74%,  
talált: 68,97 6,96 6,58%.

#### 23. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-fluor-benzil-kloridból a

21. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 72,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 160–161 °C. Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}FN_2O_3$  képletre:

5 számított: C 69,88 H 7,09 N 6,62%,  
talált: 69,79 7,08 6,62%.

#### 24. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-metil-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-metil-benzil-kloridból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk 82%-os kitermeléssel, az olvadáspont 168–170 °C. Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,2 H_2O$  képletre:  
számított: C 72,86 H 7,93 N 6,80 H<sub>2</sub>O 0,87%,  
talált: 73,02 7,91 6,67 0,46%.

#### 25. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-nitro-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-nitro-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 72,7%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 200–201 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}N_3O_5$  képletre:  
30 számított: C 65,59 H 6,66 N 9,57%,  
talált: 65,51 6,69 9,45%.

#### 26. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol*

0,6 g (2 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol, 0,22 g (2 mmol) tiofén-2-karboxaldehid és 0,12 g (2 mmol) nátrium-ciano-bór-hidrid 20 ml etanollal készített oldatát 36 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítjük. A reakció-oldathoz ezután 5 ml vizet adunk, és az etanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítva bészszínű szilárd terméket kapunk, a kitermelés 0,39 g (48,8%), az olvadáspont 161–163 °C.

Elemi összetétel a  $C_{22}H_{28}N_2O_3S$  képletre:  
50 számított: C 65,97 H 7,05 N 6,99%,  
talált: 65,94 7,05 6,97%.

#### 27. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzaldehidből a 26. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 62,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 174–175 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$  képletre:  
számított: C 67,21 H 6,82 N 6,54%,  
talált: 66,89 6,86 6,51%.

### 28. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-diklór-benzil]-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet a Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-diklór-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk. Így 65,2%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 158–159 °C. Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3$  képletre:  
számított: C 62,20 H 6,09 N 6,05%,  
talált: 62,26 6,11 5,96%.

### 29. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-difluor-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 46,0% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 154–156 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,2 H_2O$  képletre:  
számított: C 66,40 H 6,60 N 6,45%,  
talált: 66,39 6,50 6,46%.

### 30. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,3-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,3-difluor-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 88,5% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 159–160 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,1 H_2O$  képletre:  
számított: C 66,68 H 6,58 N 6,48%,  
talált: 66,46 6,51 6,28%.

### 31. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3,5-difluor-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 38,6%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 160–161 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,1 H_2O$  képletre:  
számított: C 66,68 H 6,58 N 6,48%,  
talált: 66,46 6,51 6,23%.

### 32. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-jód-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet a Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-jód-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-

acetátból átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk 67,3% kitermeléssel, az olvadáspont 168–171 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}JN_2O_3$  képletre:  
számított: C 55,40 H 5,62 N 5,38%,  
talált: 55,76 5,55 5,37%.

### 33. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[(1,3-benzo-dioxo-5-il)-metil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

10 Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,3-metilén-dioxi-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítva 83,3%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 163–164 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{30}N_2O_5$  képletre:  
számított: C 68,47 H 6,90 N 6,39%,  
talált: 68,20 6,85 6,29%.

### 34. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

20 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3-metoxi-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 62,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 162–163 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{31}N_2O_2 \times 0,2 H_2O$  képletre:  
számított: C 71,68 H 7,87 N 6,97%,  
30 talált: 71,57 7,82 6,91%.

### 35. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

35 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 80,2% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 164–165 °C.

40 Elemi összetétel a  $C_{23}H_{28}ClFN_2O$  képletre:  
számított: C 68,56 H 7,00 N 6,95%,  
talált: 68,28 6,92 6,86%.

### 36. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

45 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-difluor-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyersterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 84,3% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 149–151 °C.

50 Elemi összetétel a  $C_{23}H_{27}F_3N_2O \times 0,5 H_2O$  képletre:  
számított: C 66,81 H 6,83 N 6,78%,  
talált: 66,46 6,50 6,64%.

### 37. példa

*Z-1-[(4-Trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

60 Ezt a vegyületet Z-1-[(4-trifluor-metil)-fenil]-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzil-kloridból

állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerste-terméket izo-propil-éterből átkristályosítjuk, így bészszinű, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 45,2%, az olvadáspont 161–162 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}ClF_3N_2O$  képletre:  
számított: C 63,64 H 6,23 N 6,19%,  
talált: 63,26 6,27 6,20%.

### 38. példa

*Z-1-[(4-Trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(4-(trifluor-metil)-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és (3-metoxi-benzil)-piperazinból állítjuk elő az 5. példa analógiájára. A nyerste-terméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így 46,4% kitermeléssel bészszinű, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 131–132 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{31}F_3N_2O_3 \times 0,45 H_2O$  képletre:  
számított: C 65,75 H 7,04 N 6,13%,  
talált: 65,45 6,58 6,66%.

### 39. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és (2-fluor-5-metoxi-benzil)-piperazinból az 5. példa analógiájára állítjuk elő. A nyerste-terméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 16,4%, az olvadáspont 136–137 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{31}FN_2O_4$  képletre:  
számított: C 67,85 H 7,06 N 6,33%,  
talált: 67,41 6,91 6,36%.

### 40. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és (2-fluor-5-metoxi-benzil)-piperazinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerste-terméket izopropil-acetáttól átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 21,1%, az olvadáspont 159–161 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{30}F_2N_2O_2$  képletre:  
számított: C 69,21 H 7,26 N 6,73%,  
talált: 69,52 7,41 6,81%.

### 41. példa

*Z-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerste-terméket izopropil-acetáttól átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 5,0%, az olvadáspont 183–185 °C.

Elemi összetétel a  $C_{27}H_{35}NO_4 \times 0,5 H_2O$  képletre:  
számított: C 72,61 H 8,13 N 3,14%,  
talált: 72,33 7,94 3,02%.

### 5 42. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinből állítjuk elő az 5. példa szerint. A nyerste-terméket izopropil-acetáttól átkristályosítjuk, így fehér, szilárd terméket kapunk, a kitermelés 4,9%, az olvadáspont 164–165 °C.

Elemi összetétel a  $C_{26}H_{33}NO_4$  képletre:  
számított: C 73,73 H 7,85 N 3,31%,  
talált: 73,45 7,88 3,20%.

### 43. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerste-terméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 38,5%, az olvadáspont 167–168 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{29}F_2NO_3$  képletre:  
számított: C 69,91 H 6,81 N 3,26%,  
talált: 69,82 6,71 3,24%.

30

### 44. példa

*Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin*

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinből állítjuk elő az 5. példa szerint. A nyerste-terméket hexánból átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 78%, az olvadáspont 89–90 °C.

Elemi összetétel a  $C_{27}H_{35}NO_4$  képletre:  
számított: C 74,11 H 8,06 N 3,20%,  
talált: 73,89 8,00 3,15%.

### 45. példa

*Z-1-[4-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin-fumarát*

Ezt a vegyületet 4-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-metoxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerste-terméket etil-acetát/metanol keverékben fumarátsóvá alakítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 16,7%, az olvadáspont 165–170 °C.

Elemi összetétel a  $C_{28}H_{37}NO_4 \times C_4H_4O_4$  képletre:  
számított: C 67,70 H 7,28 N 2,47%,  
talált: 67,29 7,10 2,46%.

### 46. példa

*Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[2,5-difluor-benzil]-piperidin-fumarát*

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék acetonnal fumarátsóvá alakítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 38,5%, az olvadáspont 189–190 °C. Elemi összetétel a  $C_{26}H_{31}F_2NO_3 \times C_4H_4O_4 \times 0,1 H_2O$  képletre:

számított: C 64,18 H 6,32 N 2,50%,  
talált: 63,93 6,27 2,53%.

#### 47. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-benzil-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-acetáttal átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 44,4%, az olvadáspont 160–161 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{30}FNO \times 0,2 H_2O$  képletre:  
számított: C 77,67 H 8,26 N 3,78%,  
talált: 77,74 8,13 3,78%.

#### 48. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-acetáttal átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 12,5%, az olvadáspont 169–170 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{32}FNO_2 \times 0,5 H_2O$  képletre:  
számított: C 73,86 H 8,18 N 3,45%,  
talált: 73,93 7,93 3,44%.

#### 49. példa

*Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinből az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 61,5%, az olvadáspont 162–163 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{28}F_3NO$  képletre:  
számított: C 71,44 H 7,00 N 3,47%,  
talált: 71,23 7,12 3,42%.

#### 50. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-bróm-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-bróm-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-acetáttal átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 84,5%, az olvadáspont 169–170 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{29}BrN_2O_3$  képletre:

számított: C 60,90 H 6,18 N 5,92%,  
talált: 61,26 6,25 5,82%.

#### 51. példa

5 *Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(difenil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol*

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és klór-difenil-metánból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-acetáttal átkristályosítjuk, így 87,8% kitermeléssel fehér, kristályokat kapunk, az olvadáspont 210–211 °C.

Elemi összetétel a  $C_{30}H_{34}N_2O_3 \times 0,3 H_2O$  képletre:  
számított: C 75,70 H 7,33 N 5,89%,  
talált: 75,48 7,26 5,96%.

#### 52. példa

*Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(1-fenil-etil)-1-piperazinil]-ciklohexanol*

20 Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridből és acetofenonból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerstermék izopropil-acetáttal átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 90%, az olvadáspont 177–178 °C.

Elemi összetétel a  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,3 H_2O$  képletre:  
számított: C 72,86 H 7,93 N 6,80%,  
talált: 72,74 7,76 6,76%.

#### 53. példa

*Z-1-[4-(4-Fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperazin*

1. művelet

35 8,0 g (10 mmol) 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,27 g (31,7 mmol) nátrium-hidridet adunk, és az elegyet 16 órán át keverjük, majd 4 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután az oldatot 25 °C-ra lehűtjük, és 6,75 g (47,6 mmol) jód-metánt adunk hozzá. A reakcióelegyet 112 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és a keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 98,8% kitermeléssel kapjuk a 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol-metil-étert. Az olvadáspont 52–54 °C.

2. művelet

50 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol-metil-éter 200 ml acetonnal készített oldatát 0,1 g *p*-toluolszulfonsavval 96 órán át keverjük, majd az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk. A keveréket vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben szuszpendáljuk. Ezt a keveréket éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból kristályosítjuk, így 94% kitermeléssel kapjuk a 4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-ciklohexanont, amelynek olvadáspontja 57–59 °C.

3. művelet

60 2,2 g (10 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-ciklohexanon, 2,2 g (10 mmol) fenil-metil-1-piperazin

karboxilát és 3,7 ml (11 mmol) titán(IV)-izopropoxid keverékét reagáltatjuk, és az 5. példa szerint 0,4 g (10 mmol) nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. A nyers-terméket kovasavgélén kromatografálva tisztítjuk, az eluálást metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékével végezve. 35,7% kitermeléssel kapjuk a benzil-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilátot, amelynek olvadáspontja 68–69 °C.

#### 4. művelet

1,25 g (2,9 mmol) benzil-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát és 0,2 g 10%-os palládium/szén keverékét 50 ml metanolban 2 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból kristályosítva 73,8% kitermeléssel kapjuk az 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazint.

#### 5. művelet

0,33 g (1,1 mmol) 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazin és 0,18 g (1,1 mmol) 3-metoxibenzil-bromid keverékét a 21. példa szerint reagáltatjuk. A nyers-terméket hexánból kristályosítva 37,8% kitermeléssel kapjuk a terméket, amelynek olvadáspontja 92–93%.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{33}FN_2O_2$  képletre:

számított: C 72,79 H 8,07 N 6,80%,

talált: 72,73 8,15 6,71%.

#### 54. példa

Z-1-[4-(4-Fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[2-klór-benzil]-piperazin

0,33 g (1,1 mmol) 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazin és 0,18 g (1,1 mmol) 2-klór-benzil-klorid keverékét a 21. példa szerint reagáltatjuk. A nyers-terméket hexánból kristályosítva kapjuk a terméket, a kitermelés 44,4%, az olvadáspont 66–67 °C.

Elemi összetétel a  $C_{24}H_{33}OFN_2O$  képletre:

számított: C 68,25 H 7,31 N 6,64%,

talált: 68,07 7,18 6,50%.

Az 1. táblázat a 15–52. példák szerint előállított vegyületek *in vitro* receptorkötési affinitásait szemlélteti.

1. táblázat

*In vitro* receptorkötési aktivitások

Példa	SHT <sub>1A</sub> (nM)	D <sub>2</sub> (nM)
15	5,4	>1000
16	15,6	2,710
17	20	1,710
18	46,5	1,830
19	14	1,350
20-Z	9,9	15,200
20-E	5,3	–
21	2,15	1,040
22	13,4	–

Példa	SHT <sub>1A</sub> (nM)	D <sub>2</sub> (nM)
23	10,1	1,540
24	4,2	2,550
25	12,8	7,080
26	19,1	–
27	1,85	–
28	0,6	–
29	2,6	–
30	17,3	–
31	21,1	–
32	1,2	–
33	34,9	–
34	10,6	–
35	5,9	–
36	34,7	–
37	25,8	–
38	35,6	–
39	0,75	–
40	3,45	–
41	2,2	–
42	4,4	–
43	4,9	–
44	8,2	–
45	3,4	–
46	16,2	–
47	59,8	–
48	31,9	–
49	57,6	–
50	1,2	–
51	28,6	–
52	18,1	–

A 2. táblázat a 15–50. példák szerint előállított vegyületek közül néhánynak az *in vivo* aktivitását szemlélteti, patkányok társas egymásra hatási próbáján.

2. táblázat

*In vivo* hatás

Példa	Patkányok társas egymásra hatási próbája
	Hatékony dózisok (mg/kg)
15	0,01–1
17	0,1–1,0
18	0,1–1,0
19	0,1
20-Z	0,001–0,01
36	0,01–10

2. táblázat (folytatás)

Példa	Patkányok társas egymásra hatási próbája
	Hatékony dózisok (mg/kg)
44	0,001–0,01
49	0,1
50	0,01–0,1

A találmány szerinti vegyületek szelektív antagónisták és parciális agonisták a szerotonerg 5-HT<sub>1A</sub> receptoron.

A szerotonerg pályák kapcsolatosak különböző pszichiátriai rendellenességekkel, így a szorongással és a pánikbetegségekkel. Ismeretes, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonistái klinikailag hatásosak a szorongás kezelésében [D. P. Taylor, „Serotonin Agents in Anxiety”, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 600, entitled: „The Neuropharmacology of Serotonin”, 545–557, (1990)]. Nyilvánvaló továbbá, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptorra ható szerek hasznosak lehetnek a migrén megelőzéses kezelésében [J. Pascual and J. Berciano, „An Open Trial of Buspirone in Migraine Prophylaxis Preliminary Report”, Clinical Neuropharmacology, 14 (3), 245–250 (1991)]. Így a találmány szerinti vegyületek valószínűleg használhatók bizonyos betegségek, így szorongás, pánikbetegségek, kényszerképzetes betegségek és depresszió kezelésére, valamint migrén megelőzéses kezelésére.

*In vitro* meghatároztuk az 5-HT<sub>1A</sub> receptorhoz való kötés IC<sub>50</sub> kísérleti értékeit az (I) általános képletű reprezentatív vegyületekre S. J. Peroutka módszerével [Brain Research 344, 167 (1985)], csupán kisebb módosításokat alkalmazva. Úgy gondoljuk, hogy a 100 nM-nál kisebb IC<sub>50</sub>-értékek mutatják a hatást a 5HT<sub>1A</sub> receptoron, de az előnyös vegyületek azok, amelyek IC<sub>50</sub>-értéke kisebb, mint 20 nM.

A társas egymásra hatási próba a szorongás *in vivo* modellje [A. P. Guy and C. R. Gardner, „Pharmacological characterization of a modified social interaction model of anxiety in the rat”, Neuropsychobiology 13, 194–200 (1985)]. A találmány szerinti vegyületek hatásosak a szorongásnak ebben az *in vivo* modelljében, ha a vegyületeket szubkután, 0,1–1,0 mg/kg dózisokban adjuk be. Ez további bizonyíték arra, hogy a találmány szerinti vegyületek szorongás és pánikbetegségek kezelésére alkalmazhatók.

Ismeretes az is, hogy azok a szerek, amelyek a dopaminerg receptorokra hatnak, mozgási rendellenességeket és más, extrapiramidális mellékhatásokat okozhatnak [R. J. Baldessarini, „Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders”, in „Goodman and Gilman's: The Pharmacologic Basis of Therapeutics”, 8th ed. p. 428, A. G. Goodman, T. W. Rall, A. S. Nies and P. Taylor, Editors, Pergamon Press, Inc., Fairview Park, N. Y. 1990.]. A találmány szerinti vegyületek nem hatnak a dopaminerg receptorokra azokban a dózisokban, amelyeket például szorongás kezelésére használ-

unk, így az extrapiramidális mellékhatások kockázata csekély.

*In vitro* meghatároztuk a D<sub>2</sub> receptorhoz való kötés IC<sub>50</sub> kísérleti értékeit az (I) általános képletű reprezentatív vegyületekre Burt, Creese és Snyder módszerével [Molecular Pharmacology 12, 800 (1976); Creese, Burt and Snyder, Science, 196, 326 (1977); és Creese, Burt and Snyder, Science, 192, 481 (1976)]. Úgy gondoljuk, hogy az 1000 nM-nál nagyobb IC<sub>50</sub>-értékek azt mutatják, hogy a vegyületek a D<sub>2</sub> receptoron hatástalanok, jelezve, hogy az extrapiramidális mellékhatások kockázata csekély. Ezért előnyösek azok a vegyületek, amelyek IC<sub>50</sub>-értéke nagyobb, mint 1000 nM.

Ésszerű változtatások, amelyek a szakembernek felötennek, a találmány tárgyától való eltérés nélkül elvégezhetők.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű piperazinil- vagy piperidil-ciklohexanol-származékok – a képletben R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, R<sub>2</sub> jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoprot, vagy
- R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,
- R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- Y jelentése nitrogénatom vagy –CH– csoport,
- Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben
- X<sub>p</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
- X<sub>q</sub> jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoprot, vagy
- X<sub>p</sub> és X<sub>q</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képez,
- amelyben n értéke 1, 2 vagy 3 –,
- gyógyszerészetiileg elfogadható sóik és sztereoizomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy
- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (IIa) általános képletű vegyületet – a képletben R<sub>4</sub>, Y és Ar jelentése a tárgyi körben megadott – egy Ar'-X általános képletű vegyülettel – a képletben Ar' jelentése R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>-szubsztituált fenilcsoport, amelyben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a tárgyi körben megadott, és X –MgBr csoport vagy lítiumatom – reagáltatunk, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> 1–4 szénatomos alkilcsoport és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott – egy (IIe) általános képletű vegyületet – a képletben Ar', Ar, Y és R<sub>4</sub> a fenti jelentésűek – egy R<sub>3</sub>-X' általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R<sub>3</sub> 1–4 szénato-

mos alkilcsoport és X' egy reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonil-oxi-csoport – bázis jelenlétében reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y nitrogénatom, R<sub>3</sub> hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (II d) általános képletű vegyületet – a képletben Ar' a fenti jelentésű – Ar-CH(R<sub>4</sub>)X' általános képletű vegyülettel – a képletben Ar, R<sub>4</sub> és X' a fenti jelentésűek – bázis jelenlétében alkilezünk, vagy Ar-C(R<sub>4</sub>)O általános képletű aldehiddel vagy ketonnal – Ar és R<sub>4</sub> a fenti jelentésűek – reduktilvan alkilezünk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (II b) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanont – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R<sub>4</sub> és Ar a fenti jelentésűek – reduktilv körülmények között reagáltatunk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sójává átalakítjuk és/vagy az egyes sztereoizomereket elválasztjuk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

2. Eljárás az (I) általános képletű piperazinil- vagy piperidil-ciklohexanol-származékok – a képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkoxics csoport, vagy

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése nitrogénatom vagy –CH– csoport,

Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

X<sub>p</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

X<sub>q</sub> jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport, vagy

X<sub>p</sub> és X<sub>q</sub> együtt egy (a) általános képletű hidat képez,

amelyben n értéke 1, 2 vagy 3 –,

gyógyszerészetileg elfogadható sóik és sztereoizomereik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (II a) általános képletű vegyületet – a képletben R<sub>4</sub>, Y és Ar jelentése a tárgyi körben megadott – egy Ar'-X általános képletű Grignard-vegyülettel – a képletben Ar' jelentése R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>-szubsztituált fenilcsoport, amelyben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a tárgyi körben megadott, és X –MgBr csoport vagy lítiumatom – reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> 1–4 szénatomos alkilcsoport és a többi jelkép a tárgyi körben megadott – egy (II e) általános képletű vegyületet – a képletben Ar', Ar, Y és

R<sub>4</sub> a fenti jelentésűek – egy R<sub>3</sub>-X' általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R<sub>3</sub> 1–4 szénatomos alkilcsoport és X' egy reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonil-oxi-csoport – bázis jelenlétében reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y nitrogénatom, R<sub>3</sub> hidrogénatom stb. jelkép a tárgyi körben megadott, egy (II d) általános képletű vegyületet – a képletben Ar' a fenti jelentésű – Ar-CH(R<sub>4</sub>)X' általános képletű vegyülettel – a képletben Ar, R<sub>4</sub> és X' a fenti jelentésűek – bázis jelenlétében alkilezünk vagy Ar-C(R<sub>4</sub>)O általános képletű aldehiddel vagy ketonnal – Ar és R<sub>4</sub> a fenti jelentésűek – reduktilvan alkilezünk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>3</sub> hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (II b) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanont – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R<sub>4</sub> és Ar a fenti jelentésűek – reduktilv körülmények között reagáltatunk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sójává átalakítjuk, és/vagy az egyes sztereoizomereket elválasztjuk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(4-benzil-1-piperidinil)-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás Z-1-(4-metoxifenil)-4-(4-benzil-1-piperidinil)-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-(2,5-difluor-benzil)-1-piperidinil]-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-(3-metoxi-benzil)-piperidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-(2,5-difluor-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

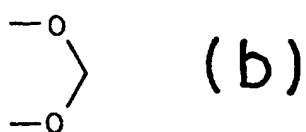
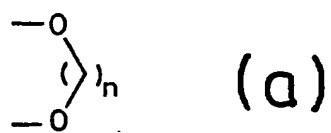
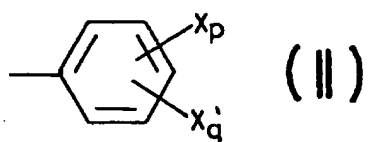
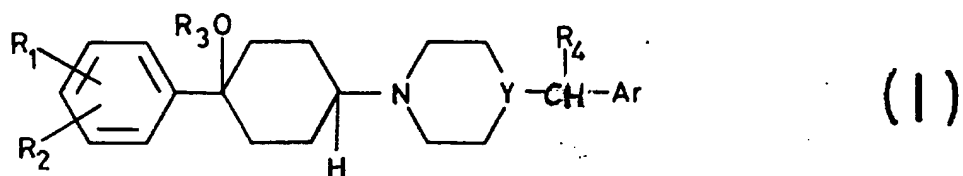
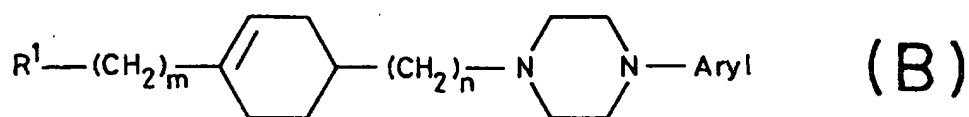
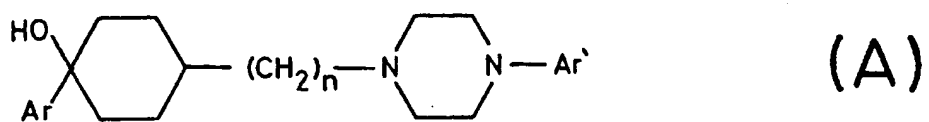
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

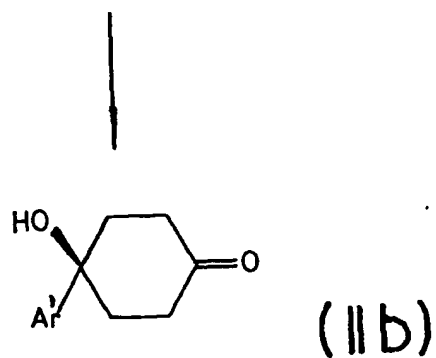
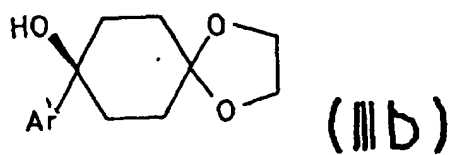
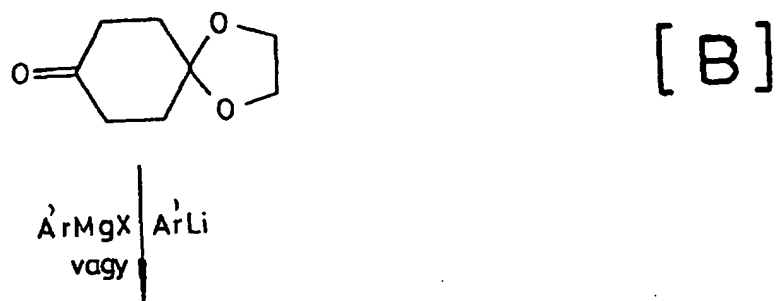
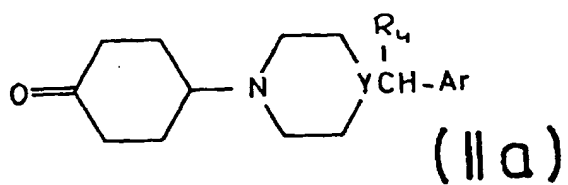
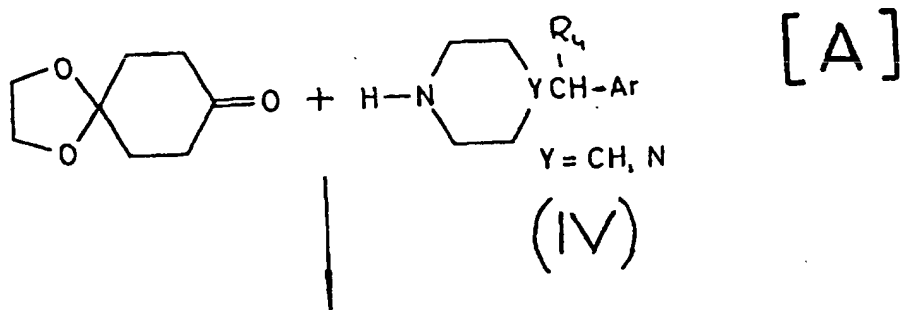
10. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  és  $Ar$  az 1. igénypontban meghatározott –, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy sztereoizomerjét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

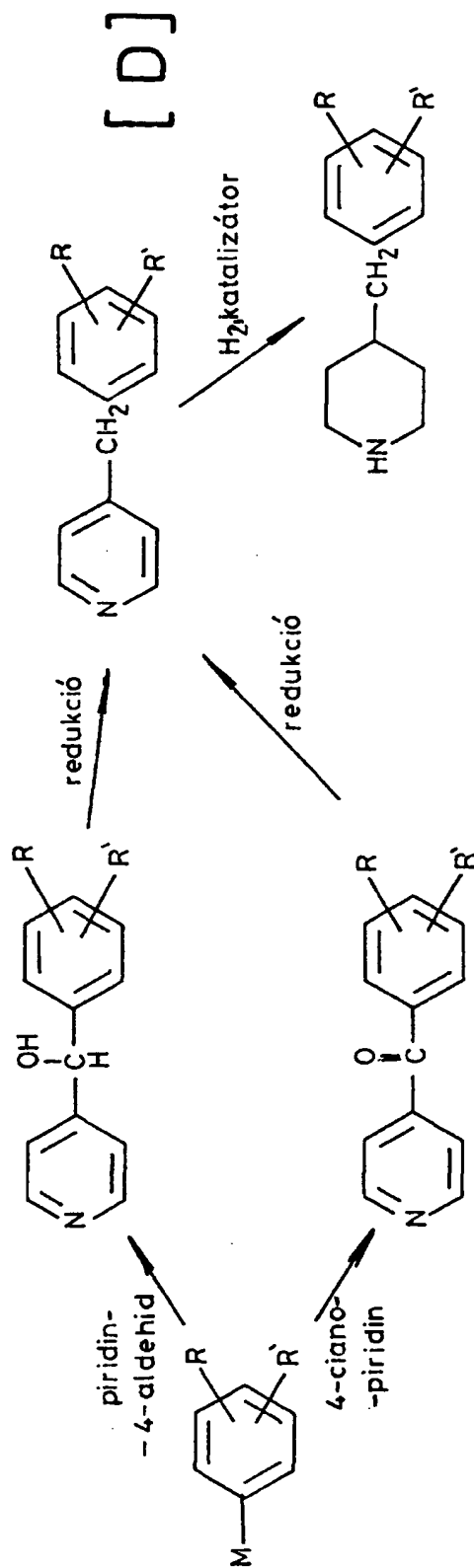
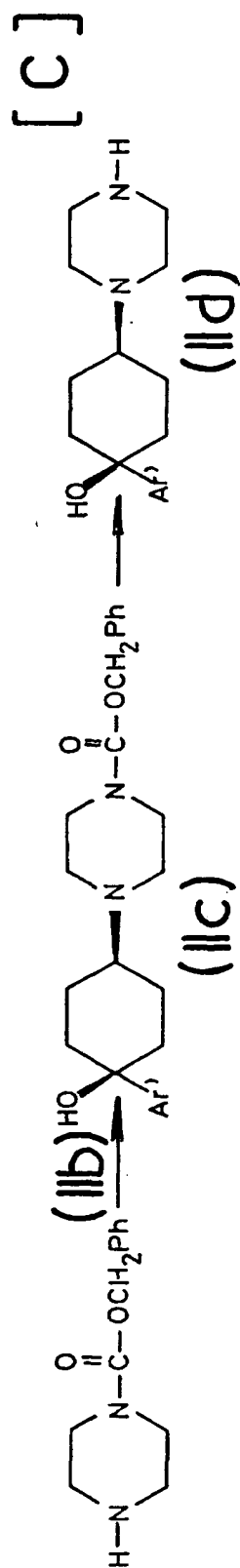
5

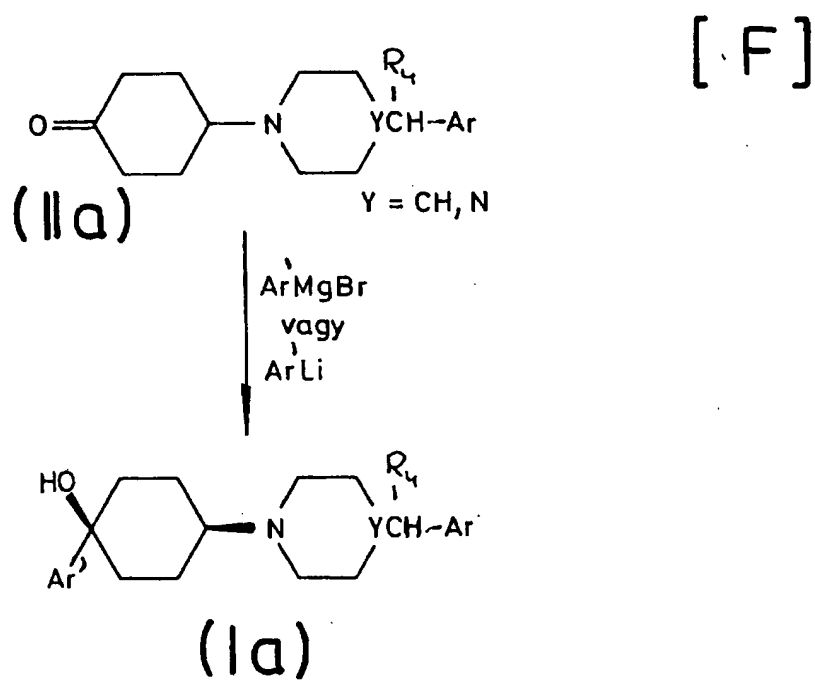
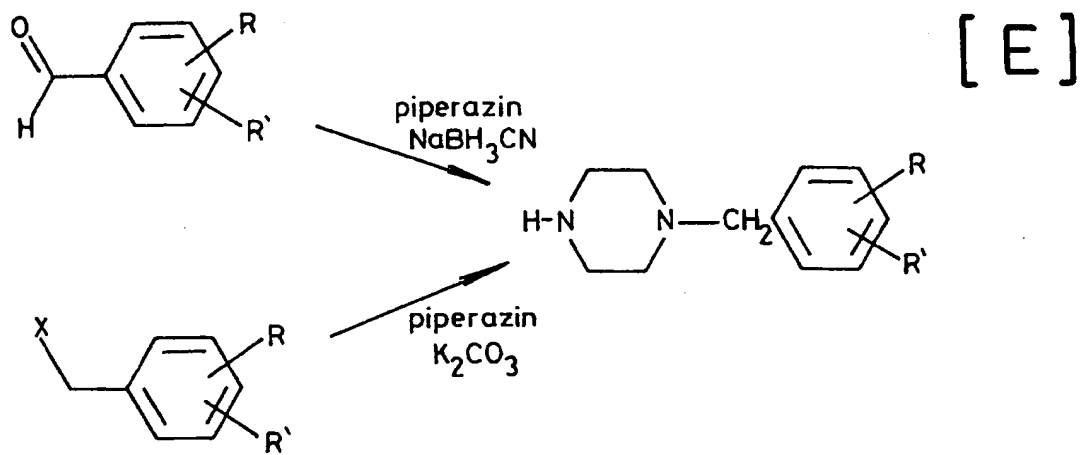
11. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  és  $Ar$  a 2. igénypontban meghatározott –, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy sztereoizomerjét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)



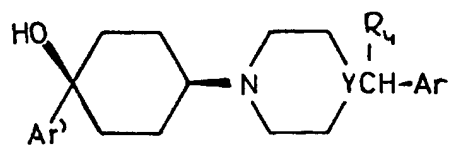




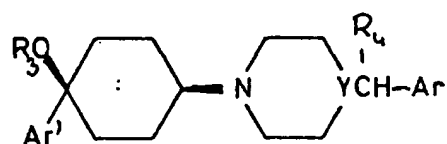
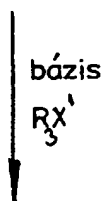




[ G ]

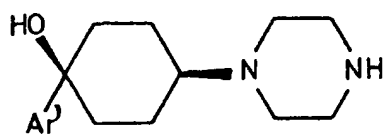


(Ile)

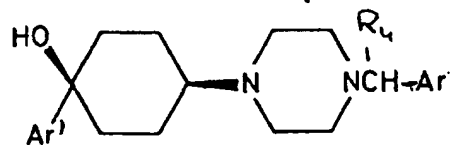
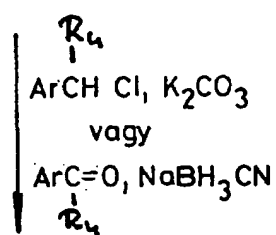


(Ib)

[ H ]



(IId)



(Ia)